Medizinische Poliklinik des Universitätsspitals Zürich
(Direktion: Prof Dr. W. Siegenthaler)

Abteilung für Infektionskrankheiten
(Leitung: Prof Dr. R. Lüthy)

Arbeit unter der Leitung von Dr. M. G. Täuber

HIV - assoziierte Thrombozytopenie
Eine prospektive Untersuchung von 42 Patienten

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von

Josef Jost
von Willisau - Stadt LU

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. R. Lüthy

Zürich 1988

Schweizerische Medizinische Wochenzeitschrift 118; 1988: 206 - 212



Medizinische Poliklinik des Universitätsspitals Zürich
(Direktion: Prof Dr. W. Siegenthaler)

Abteilung für Infektionskrankheiten
(Leitung: Prof Dr. R. Lüthy)

Arbeit unter der Leitung von Dr. M. G. Täuber

HIV - assoziierte Thrombozytopenie
Eine prospektive Untersuchung von 42 Patienten

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von

Josef Jost
von Willisau - Stadt LU

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. R. Lüthy

Zürich 1988

Meinen Eltern und

meiner Frau Barbara

gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

ZUSAMMENFASSUNG

Eine relativ häufige hämatologische Komplikation der Infektion mit dem HIV (Human Immunodeficiency Virus) ist die Thrombozytopenie. In einem Kollektiv von 359 homo- oder bisexuellen Patienten mit dokumentierter HIV - Infektion betrug die Inzidenz der Thrombozytopenie 3%, bei 321 HIV Infizierten mit intravenösem Drogenabusus betrug sie 9% ($p < 0.001$). Zweiundvierzig thrombozytopenische Patienten wurden prospektiv untersucht. Dabei wurde ein signifikanter Unterschied im Ausmass der Thrombozytopenie bei den beiden Risikogruppen festgestellt; 52% der Patienten mit parenteralem Drogenabusus in der Anamnese wiesen Thrombozytenwerte unter 10'000/mm^3 auf, gegenüber nur 9% bei den Homo- oder Bisexuellen. Blutungskomplikationen, meist harmlose Haut- und Schleimhautblutungen traten bei 45% der intravenösen Drogenkonsumenten und bei 18% der Homo- oder Bisexuellen auf. Lebensbedrohliche Blutungen wurden während einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von ungefähr einem Jahr keine beobachtet.

Therapeutisch wurde die symptomatische Thrombozytopenie am häufigsten mit Prednison angegangen, wobei bei den meisten Patienten ein klinischer und labormässiger Effekt nur während der Therapie zu verzeichnen war. Nach Absetzen der Medikamente fielen die Thrombozyten in der Regel wieder auf die Ausgangswerte zurück. Auf-

grund des benignen Verlaufes der HIV - assoziierten Thrombozytopenie und wegen des ungewissen Einflusses der therapeutischen Massnahmen (Steroide) auf den Verlauf der HIV - Infektion sollte die Indikation zur Therapie bei diesen Patienten zurückhaltend gestellt werden.

SUMMARY

Thrombocytopenia is a relatively frequent hematological complication of HIV (human immunodeficiency virus) infection. The incidence of thrombocytopenia in a cohort of 359 homo- or bisexual men with HIV infection was 3%, while it was 9% in a cohort of 321 HIV positive persons with a history of intravenous drug abuse.

We followed 42 thrombocytpenic patients prospectively to study the clinical significance of thrombocytopenia in these patients. Thrombocytopenia was significantly more severe in intravenous drug abusers than in homo- or bixexual men: 52% of the drug abusers had thrombocyte counts below 10'000 / mm^3, compared with only 9% of the homo- or bisexual men. Symptoms of bleeding, almost always harmless skin or mucosal bleeding, were found in 45% of patients with a history of intravenous drug abuse and in 18% of the homo- or bisexual men. Life - threatening bleeding episodes did not occur during a median observation period of approximately one year.

Prednisone was the most commonly used drug in symptomatic thrombocytopenia and had demonstrable effect only while being administered. After medication was stopped the thrombocyte counts usually fell to pretreatment values. Our findings suggest that therapy of HIV - associated thrombocytopenia should be reserved for severely symptomatic patients, particularly since this

symptom of HIV infection rarely causes serious complications and we do not know the influence of drugs such as corticosteroids on the progression rate of HIV - infection.

EINLEITUNG

Im Jahr 1982 beschrieben Morris et al. (1) 11 homosexuelle Männer mit autoimmuner Thrombozytopenien (ATP), die sie seit 1980 beobachtet hatten. Klinisch unterschieden sich die Thrombozytopenien nicht von der klassischen Form der ATP, ausser dass bei dieser häufiger Frauen als Männer (Verhältnis 3 : 1) betroffen sind (2). Laboruntersuchungen zeigten aber bei den homosexuellen Patienten gewisse Auffälligkeiten. So war im peripheren Blut die Anzahl der T_4-positiven Helfer - Lymphozyten vermindert, während die T_8-positiven Suppressor - Lymphozyten vermehrt waren. Diese Befunde wiesen auf eine Störung der zellulären Immunität hin und erinnerten damit an die zur selben Zeit bei homosexuellen Männer beobachtete Immunschwäche mit opportunistischen Infektionen und aggressivem Kaposi Sarkom (AIDS). Nachdem der HIV - Antikörpernachweis verfügbar wurde, konnten bei 93 - 100% der thrombozytopenischen homosexuellen Männer (je nach untersuchtem Kollektiv und Testmethode) HIV - Antikörper nachgewiesen werden (3 - 5). Damit war der Zusammenhang zwischen HIV - Infektion und der Thrombozytopenie einerseits und AIDS andererseits nachgewiesen.

Seit 1982 wurden zunehmend auch bei anderen HIV - Risikogruppen, vor allem bei Konsumenten von intravenösen Drogen, Thrombozytopenien registriert (6). Diese Form der HIV - assoziierten Thrombozytopenie entspricht kli-

nisch ebenfalls der klassischen ATP und muss von einer weiteren Form der Thrombozytopenie, welche bei Heroinsüchtigen erstmals 1976 beobachtet wurde (7), abgegrenzt werden. Letztere wird auf den Konsum von "braunem" Heroin zurückgeführt und ist möglicherweise toxisch bedingt (8).

Im folgenden berichten wir über eine prospektive Studie der HIV - assoziierten Thrombozytopenien in einem Kollektiv von 42 Patienten mit einer dokumentierten HIV - Infektion. Ziel der Untersuchungen war es, mehr über die Inzidenz, die prognostische Bedeutung, die Therapie und den Verlauf dieser Komplikation der HIV - Infektion zu erfahren.

PATIENTEN UND METHODEN

An der Abteilung für Infektionskrankheiten der Medizinischen Poliklinik des Universitätsspitals Zürich werden Patienten mit einem Risiko für eine HIV - Infektion mit ihrem Einverständnis in eine prospektive Studie mit regelmässigen klinischen, hämatologischen, virologischen und immunologischen Kontrollen aufgenommen. Spezielle Beachtung wird auf eine vollständige Erfassung der Risikoanamnese bezüglich HIV - Infektion gelegt. Unmittelbares Ziel der Studie ist ein besseres Verständnis des natürlichen Verlaufes der HIV - Infektion bei verschiedenen Patientenkollektiven. Aus diesem Kollektiv wurden Patienten mit einer spontanen (nicht medikamentös induzierter) Thrombozytopenie erfasst und prospektiv untersucht.

In dieser Untersuchung definierten wir als Thrombozytopenie eine Thrombozytenzahl unter 100'000/mm^3. Die Thrombozyten wurden routinemässig in einem automatischen Zell-Counter (Coulter Counter, Modell S-plus) bestimmt. Bei Thrombozytenwerten unter 70'000/mm^3 wurde zusätzlich eine Zählung in der Zählkammer durchgeführt, und der Wert dieser Zählung für die Analyse der Daten verwendet.

Die in unterschiedlichen Zeitabständen (maximal alle 6 Monate) durchgeführten ambulanten Kontrollen umfassten neben der klinischen Untersuchung (mit spezieller Be-

achtung von Blutungssymptomen) folgende Routine - Laboruntersuchungen: Hämoglobin, Leukozyten, Lymphozyten, Transaminasen, Hepatitis B - Serologie. Zusätzlich wurden seit 1987 die T - Lymphozytensubpopulationen mittels Markierung durch monoklonale Antikörper (Anti - Leu - 3A/2A/4; Becton Dickinson) im analytischen Durchfluss - Zytometer (FACS) bestimmt. Bei jedem Patienten wurde anlässlich der ersten Kontrolle eine HIV - Serologie mittels Screening ELISA (Abbott) durchgeführt und fragliche sowie positive Befunde mittels Westernblot und/oder EIA-Konfirmationstest (Abbott) weiter abgeklärt bzw. bestätigt. Weitergehende Abklärungen wurden je nach klinischem Befund durchgeführt. Auf eine routinemässige Knochenmarkspunktion haben wir verzichtet.

Für die Auswertung der Studie wurden die Patienten nach ihrem wahrscheinlichen HIV - Infektionsrisiko eingeteilt. Männer, die die HIV Infektion am ehesten als Folge von homosexuellem Geschlechtsverkehr akquiriert hatten, wurden der Gruppe der Homo- und Bisexuellen zugerechnet. Patienten mit anamnestisch intravenösem Drogenabusus (IVDA) mit Nadeltausch wurden in die IVDA - Gruppe aufgenommen, zusätzlich wurden als weitere Risiken heterosexuelle Exposition und Bluttransfusionen erfasst. Einzelne Drogenabhängige gaben auch homosexuelle Kontakte an (Beschaffungsprostitution). Diese Patienten wurden in die Gruppe der Drogensüchtigen eingeteilt.

Das therapeutische Prozedere wurde in jedem einzelnen Fall individuell festgelegt. Wie weiter unten ausgeführt, kamen verschiedene Therapien zur Anwendung.



RESULTATE

1. Patienten

Bei 284 anti - HIV - negativen Patienten mit einem anamnestischen HIV - Infektionsrisiko (Homo- / Bisexualität (HS/BS), intravenösem Drogenabusus (IVDA), heterosexueller Exposition (multiple, anonyme Partner)) wies keiner eine Thrombozytopenie auf. Demgegenüber fanden sich bei 359 HS/BS Patienten mit dokumentierter HIV - Infektion 11 (3%) mit Thrombozytopenie. Unter 321 HIV - positiven IVDA hatten 29 (9%) eine Thrombozytopenie ($p<0.001$ gegenüber HS/BS). Eine Frau mit transfusionsbedingter HIV - Infektion und ein Mann mit heterosexuell akquirierter HIV - Infektion hatten ebenfalls eine Thrombozytopenie, die sich nicht wesentlich von den Thrombozytopenien bei anderen Infektionsrisiken unterschied. Im folgenden werden diese beiden Fälle nicht gesondert aufgeführt.

Die demographischen Daten (Alter, Geschlechtsverteilung) der thrombozytopenischen Patienten sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1. Anzahl und Prävalenz der Patienten mit HIV assoziierter Thrombozytopenie, unterteilt nach HIV Infektionsrisiko; Alters- und Geschlechtsverteilung.

	Infektionsrisiko			
	HS / BS	IVDA	Transfusion	Heterosex.
	┌── * ──	──┐		
Prävalenz	11/359 (3%)	29/321 (9%)	1/4	1/32 (3%)
Alter (Jahre±SD)	30±11.8	26±3.8	23	39
Männer/Frauen	11/-	23/6	-/1	1/-

HS/BS = Homosexuelle/Bisexuelle; IVDA = Intravenöser Drogenabusus; Transfusion = Bluttransfusion; Heterosex. = Heterosexuelle; SD = Standardabweichung; * $p < 0.001$

Im Vergleich dazu wiesen in einem Kollektiv von 408 HIV - positiven Patienten ohne Thrombozytopenie, bei denen mindestens 2 Kontrolluntersuchungen in halbjährlichem Abstand durchgeführt werden konnten, die HS/BS ein medianes Alter von 36 (18 - 66) Jahren auf, die männlichen IVDA ein solches von 27 (19 - 49) Jahren und die weiblichen IVDA 25 (20 - 35) Jahre. Der Anteil der Männer am Gesamtkollektiv der HIV - positiven IVDA betrug 62%. Damit unterschieden sich die demographischen Charakteristiken der HIV - positiven Patienten mit Thrombozytopenie nicht wesentlich von denen eines grösseren Vergleichkollektivs.

2. Thrombozytopenie und Stadium der HIV - Infektion

Anlässlich der Diagnose der Thrombozytopenie befanden sich 64% der HS/BS und 55% der IVDA im Stadium der asymptomatischen HIV - Infektion (Stadium II nach der Einteilung des Centers for Disease Control (9)) (Abb. 1). In beiden Gruppen wurde bei rund 25% eine persistierende, generalisierte Lymphadenopathie (CDC-Stadium III) festgestellt. Einen "AIDS related Complex" (CDC-Stadium IV A oder IV C_2) wiesen 9% der HS/BS und 17% der IVDA auf. Ein AIDS (CDC-Stadium IV C_1 oder IV D) wurde bei einem IVDA diagnostiziert (Kaposi Sarkom).

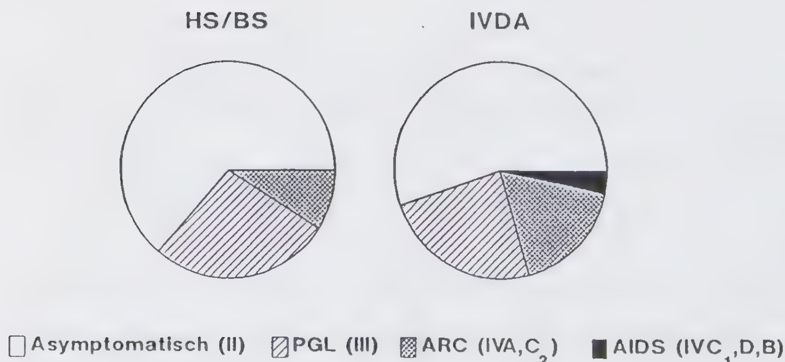


Abb. 1. HIV - Stadium (Stadieneinteilung gemäss Richtlinien des Centers for Disease Control (9)) bei Diagnosestellung der HIV assoziierten Thrombozytopenie.

HS/BS = Homosexuelle/Bisexuelle; IVDA = Intravenöser Drogenabusus; PGL = Persistierende, generalisierte Lymphadenopathie; ARC = "AIDS related Complex"

Nach einer Beobachtungszeit von 3-13 Monaten entwickelten drei Patienten (1 HS/BS, 2 IVDA) neu ein AIDS. Bei allen drei Patienten normalisierten sich die Thrombozyten mit der Entwicklung des AIDS.

3. Laboruntersuchungen

Die Thrombozytenwerte bei Diagnosestellung waren bei den IVDA mit 40'400 ±34'200/mm^3 (Mittelwert ± SD) signifikant ($p<0.001$) tiefer als bei den HS/BS (70'600 ±22'400/mm^3) (Tabelle 2).

Tabelle 2. Thrombozytenwerte bei der Diagnose der HIV assoziierten Thrombozytopenie und tiefste gemessene Werte im Verlauf; getrennt nach HIV - Infektionsrisiko.

Infektionsrisiko	HS / BS (n=11)	IVDA (n=29)	Transfusion (n=1)	Heterosex. (n=1)
Werte bei der Diagnosestellung (Mittel; ± SD; x $10^3/mm^3$)	70.6 ± 22.4 *	40.5 ± 34.2 *	19.0	20.0
Tiefster Wert im Verlauf (Mittel; ± SD; x $10^3/mm^3$)	44.5 ± 18.3 *	16.5 ± 19.5 *	10.0	19.0

HS/BS = Homosexuelle/Bisexuelle; IVDA = Intravenöser Drogenabusus; Transfusion = Blutransfusion; Heterosex. = Heterosexuelle; SD = Standardabweichung; * $p < 0.001$

Dieser Unterschied wurde besonders augenfällig bei der Analyse der tiefsten gemessenen Thrombozytenwerte (Abbildung 2). So hatten 15 (52 %) der IVDA Werte unter 10'000 Thrombozyten/mm^3, im Gegensatz zu einem (9 %) bei den HS/BS. Sechs (21 %) der IVDA hatten gar Werte $\leq$ 1000/mm^3.

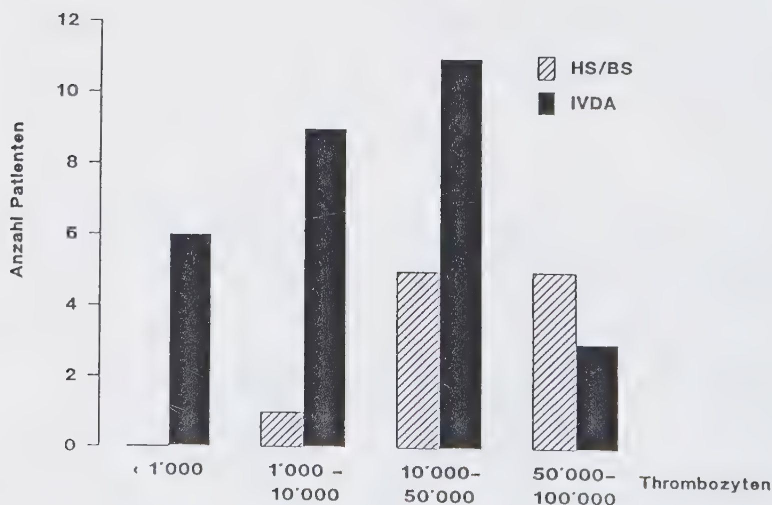


Abb. 2. Die tiefsten gemessenen Thrombozytenwerte während der Beobachtungsperiode der HIV assoziierten Thrombozytopenie, unterteilt in verschiedene Bereiche und nach Infektionsrisiko.

HS/BS = Homosexuelle/Bisexuelle; IVDA = Intravenöser Drogenabusus

Bei den übrigen Laborresultaten fiel eine Inversion des T_4/T_8 - Quotienten auf (Tabelle 3). Diese war bedingt in erster Linie durch eine Verminderung der T_4 - positiven Helfer - Lymphozyten. Einen Status nach Hepatitis B wiesen 72% der IVDA und 45% der HS/BS auf (nicht signifikant). Erhöhte Transaminasen kamen bei IVDA gehäuft vor (71% gegen 20%; $p < 0,02$). Die Mittelwerte von Hämoglobin und Leukozytenzahl waren in beiden Patientengruppen mit Thrombozytopenie zum Zeitpunkt der Diagnose der Thrombozytopenie normal (Tabelle 3).

Tabelle 3. Resultate der Routinelaboruntersuchungen bei Patienten mit HIV assoziierter Thrombozytopenie, getrennt nach Infektionsrisiko.

Infektionsrisiko	HS /BS	IVDA
Hämoglobin (g/dl)	15.0 ± 1.3	14.8 ± 1.7
Leukozyten ($10^3/mm^3$)	5.8 ± 1.5	7.0 ± 2.6
Lymphozyten ($10^3/mm^3$)	1.97 ± 1.2	1.27 ± 0.8
T_4-Lymphozyten ($10^3/mm^3$)*	0.52 ± 0.23	0.37 ± 0.2
T_8-Lymphozyten ($10^3/mm^3$)**	0.96 ± 0.24	0.64 ± 0.28
Anti HBc +	5/11 (45.5%)	21/29 (72.4%)
	***	
path. Leberwerte	2/10 (20.0%)	20/28 (71.4%)

HS/BS = Homosexuelle / Bisexuelle; IVDA = Intravenöser Drogenabusus; Normwerte: * 0.3 - 2.3, ** 0.1 - 1.1; *** p < 0.02

4. Verlauf

Die mittlere Beobachtungsdauer betrug bei den HS/BS 10 Monate (Bereich: 2 - 31) und bei den IVDA 14,1 Monate (Bereich: 0 - 48). Seit mehr als 8 Monaten keine Kontrolluntersuchung hatten 18% der HS/BS und 28% der IVDA (Drop outs). Zu einer Spontanremission (Tc >100'000/mm^3 ohne Therapie) kam es bei 4 (36%) der HS/BS und bei 2 (10%) der IVDA, darunter bei den oben erwähnten Patienten, welche ein AIDS entwickelten.

Keinerlei Blutungskomplikationen trotz Thrombozytopenie wurden bei 9 (82%) der HS/BS und bei 13 (45%) der IVDA dokumentiert. Bei den übrigen Patienten traten vor allem banale Haut- und Schleimhautblutungen, wie Petechien, Ekchymosen und Hämatome nach geringfügigen Traumata auf (Tabelle 4). Insgesamt drei Patienten hatten grössere Blutungen, zwei davon ausgeprägte Muskelhämatome nach Frakturen, der Dritte litt unter einer spontan sistierenden oberen Gastrointestinalblutung nach Einnahme von Salizylaten. Eigentlich lebensbedrohliche Blutungen kamen keine vor, insbesondere fanden sich bei keinem Patienten Hinweise für eine ZNS - Blutung.

Tabelle 4.Häufigkeit von Blutungskomplikationen bei HIV assoziierter Thrombozytopenie, getrennt nach HIV Infektionsrisiko.

Infektionsrisiko	HS /BS (n=11)	IVDA (n=29)
Petechien/Suffusionen Hämatome nach geringfügigen Traumata	2/11 (18.2%) (1 unter ASS) *	16/29 (55.2%) *
Epistaxis	0/11	6/29 (20.7%)
Schwere Blutungen	0/11	- 1 GI mit ASS - 2 traumatische Hämatome
lebensbedrohlich	0/11	0/29
Keine Blutungen	9/11 (81.8%) *	13/29 (44.8%) *

HS/BS = Homosexuelle/Bisexuelle; IVDA = Intravenöser Drogenabusus; GI = Gastrointestinale Blutung; ASS = Acetylsalicylsäure; * $p < 0.05$

5. Therapie

Bei zwei (20%) der HS/BS und 16 (48%) der IVDA wurden eine oder mehrere Therapien durchgeführt. Am häufigsten wurden Steroide (über Wochen in absteigender Dosierung oder hochdosiert während weniger Tage als Stosstherapie), und Steroide kombiniert mit Danazol eingesetzt. Bei einigen wenigen Patienten wurden andere Therapien wie Splenektomie und hochdosiert intravenöse Immunglobuline eingesetzt (Tabelle 5).

Tabelle 5. Durchgeführte Therapien bei HIV assoziierten Thrombozytopenien (Episoden); Therapieerfolg unter Therapie und nach Absetzen.

Therapeutische Massnahme	Tc Anstieg unter Therapie und Rückgang der Blutungsneigung	Normalisierte Thrombozytenwerte nach Therapie
Steroide (konventionell)[1)]	15/16	1/16
Prednison-Stosstherapie[2)]	9/9	0/9
Prednison + Danazol	7/8	2/8
IV-Globuline[3)]	2/2	0/2
Splenektomie	2/2	0/2

1) 1mg/kg über Wochen in absteigender Dosierung; 2) Einmaldosis von 50 - 100mg peroral, vereinzelt 1000mg intravenös; 3) Hoch-dosiert gamma-Globuline intravenös (0,4mg/kg KG)

Lediglich bei drei Patienten führte eine dieser Therapien zu einem persistierenden Anstieg der Thrombozyten über 100'000/mm^3. Praktisch bei allen Patienten konnte aber unter Therapie ein mindestens leichter Thrombozytenanstieg und - falls primär klinisch vorhanden - eine Besserung der Blutungsneigung beobachtet werden.

An Nebenwirkungen zeigte ein Patient unter hochdosierter Steroid-Dauertherapie Zeichen eines Cushing Syndroms, ein Patient entwickelte ein Exanthem unter Danazol. Bei zwei Patienten trat während der Steroidtherapie eine Candida - Stomatitis auf, ohne dass aber der Zusammenhang mit der Therapie bei diesen HIV - infizierten Patienten eindeutig wäre.

DISKUSSION

Aus dieser Studie geht hervor, dass die Thrombozytopenie bei HIV - infizierten Drogensüchtigen häufiger auftritt und schwerer verläuft als bei homo- oder bisexuellen Männern. Wodurch diese Unterschiede zustandekommen, ist nicht bekannt, aber es ist naheliegend, unterschiedliche pathogenetische Faktoren in Betracht zu ziehen.

Grundsätzlich handelt es sich bei der HIV - assoziierten Thrombozytopenie um eine immunologisch mediierte Thrombozytopenie mit erhöhtem, peripherem Abbau der Thrombozyten im retikuloendothelialen System. Entsprechend findet sich im Knochenmark dieser Patienten eine normale bis erhöhte Megakaryozytenzahl (10,11), wie sie auch bei unseren Patienten, bei denen eine Knochenmarksuntersuchung durchgeführt wurde, gefunden wurde.

Wie weit ein Zusammenhang zwischen HIV - induzierter immunologischer Störung und Thrombozytopenie besteht, ist zur Zeit noch unklar. Bei IVDA konnte eine 7S Immunglobulin G (IgG) - Serumfraktion nachgewiesen werden, die in vitro mit normalen Plättchen reagierte und die spezifisch an die Plättchen von thrombozytopenischen Patienten band. Dieses Phänomen konnte bei Homosexuellen mit Thrombozytopenie nicht beobachtet werden (6). Dagegen fanden Walsh et al. (12) bei homosexuellen Patienten im Vergleich zu anderen Patienten mit ATP

deutlich höhere Mengen von unspezifischem IgG und Komplement an den Thrombozyten, vermehrt zirkulierende Immunkomplexe im Serum, hingegen keine Antikörper, die spezifisch gegen Thrombozyten gerichtet waren.
Spätere Untersuchungen von Stricker et al. (13) legten nahe, dass es Walsh et al. (12) aus methodischen Gründen nicht gelungen war, IgG oder IgM Autoantikörper nachzuweisen. Stricker et al (13) fanden bei 29 von 30 homosexuellen Männern mit Thrombozytopenie spezifische Antikörper, die an ein 25000 Dalton Antigen in der Thrombozytenmembran banden. Diese Autoantikörper wurden bisher bei keiner anderen Form der Thrombozytopenien gefunden.

Insgesamt sind die pathogenetischen Mechanismen der Thrombozytopenie nicht restlos geklärt und es ist unklar, welche Faktoren für die bei HS und IVDA beobachteten Unterschiede verantwortlich sind. Es ist denkbar, dass die Thrombozytopenie zum Teil durch einen persistierenden Drogenabusus toxisch verstärkt wird (7,8), gelang es doch nicht bei allen unseren IVDAs, eine permanente Drogenabstinenz zu erzielen.

Bei den Resultaten der klinischen Untersuchungen und im Labor fanden sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen HS/BS und IVDA. In beiden Gruppen war die Thrombozytopenie typischerweise mit einer asymptomatischen HIV - Infektion, seltener mit einer Lymphadenopathie vergesellschaftet. Diese Beobachtung deckt sich mit den

Angaben in der Literatur und könnte damit zusammen hängen, dass mit zunehmender Störung der Funktion des retikuloendothelialen Systems im Laufe der HIV - Infektion auch die Fähigkeit, immunologisch alterierte Thrombozyten abzubauen, abnimmt (14,15). Damit liesse sich auch die Beobachtung erklären, dass sich bei allen Patienten, die ein AIDS entwickelten, die Thrombozytenwerte normalisierten. Davon losgelöst muss die Frage geprüft werden, ob die Thrombozytopenie mit einer veränderten Progressionsrate der HIV - Infektion verknüpft ist. Bei unseren Patienten entwickelten 8% nach einer Beobachtungszeit von 3 - 13 Monaten ein AIDS. Mehrere Untersuchungen bei Homosexuellen ergeben ähnliche Zahlen und keine Hinweise auf eine höhere Progressionsrate als bei HIV - infizierten Patienten ohne Thrombozytopenie (16-18). Allerdings wurde bei HIV - positiven Hämophilen eine Assoziation zwischen Thrombozytopenie und der Progression zu AIDS beschrieben (19).

Die Inzidenz von Leberaffektionen war mit 72% bei den IVDA sehr hoch gegenüber 20% bei HS/BS. Es ist bekannt, dass bei den Hämophilen ebenfalls gehäuft chronische Leberkrankheiten vorkommen und es wird bei diesen Patienten die Thrombozytopenie damit assoziiert (20,21). Dieser mögliche Zusammenhang könnte eine weitere Erklärung für den Schweregrad der Thrombozytopenie bei den IVDA sein.

Auffallend ist, dass bisher keine lebensbedrohlichen Blutungen bei unseren Patienten aufgetreten sind, trotz zum Teil sehr tiefen Thrombozytenwerten um $1000/mm^3$. Bei der klassischen ATP werden 6% der Todesfälle direkt mit der Thrombozytopenie in Verbindung gebracht, vor allem bedingt durch intrazerebrale Hämorrhagien (19). Immerhin wiesen 55% unserer IVDA - Patienten Blutungskomplikationen auf. Es standen die kutanen und mukösen Blutungen im Vordergrund. Schwerere Blutungen traten ausschliesslich nach auslösenden Faktoren wie Einnahme von Salizylaten oder Traumata auf. Auch aus anderen Studien sind keine lebensbedrohlichen Blutungen bei diesen Patienten bekannt (3,10,17).

Unsere Therapieresultate bezüglich Normalisierung der Thrombozytenwerte waren ausserordentlich entmutigend. Zum Einsatz gelangten ähnliche Therapien wie bei der klassischen ATP (2,19). In erster Linie wurde Prednison eingesetzt. Die Patienten zeigten in der Regel ein Ansprechen auf diese Therapie, sowohl klinisch, wie auch durch den Anstieg der Thrombozytenwerte. Mit zunehmender Dosisreduktion fielen die Werte der Thrombozyten aber bei den meisten Patienten wieder auf den Ausgangswert zurück. Da es zudem Hinweise gibt, dass die Steroid-Dauertherapie das AIDS Risiko erhöht (22), sind wir mehr und mehr dazu übergegangen, Patienten erst beim Auftreten von Blutungssymptomen mit Einzeldosen von Prednison symptomatisch zu behandeln. Andere medikamentöse Therapien, die bei einzelnen unserer

Patienten eingesetzt wurden, zeigten langfristig durchwegs auch keine befriedigenden Resultate.

Eine Splenektomie wurde nur in zwei therapierefraktären, symptomatischen Fällen durchgeführt, wobei es in beiden Fällen nach vorübergehenden Besserung zu einem Rezidiv der Thrombozytopenie kam. Andere Autoren fanden hingegen nach Splenektomie zum Teil sehr gute Resultate mit bis zu 80% Erfolgen (23). Allerdings wurde kürzlich vor einer möglichen Zunahme des AIDS-Risikos nach Splenektomie gewarnt (24).

Zusammenfassend handelt es sich bei der HIV - assoziierten Thrombozytopenie um eine Krankheitsmanifestation, die typischerweise früh im Verlauf der HIV - Infektion auftritt und nicht eine Folge der Immunschwäche im terminalen AIDS - Stadium darstellt. Auffallenderweise verläuft die HIV - assoziierte Thrombozytopenie bei IVDA ausgepägter als bei HS / BS. Doch auch bei IVDA mit sehr tiefen Thrombozytenwerten werden sehr selten ernsthafte Blutungen beobachtet, sofern Thrombozytenaggregationshemmer vermieden werden. Da zudem eine medikamentöse Therapie der Thrombozytopenie kaum je zu einem bleibenden Erfolg führt und gewisse Bedenken bezüglich Progression der HIV - Infektion bestehen, empfehlen wir Zurückhaltung bei der Therapie der HIV - assoziierten Thrombozytopenie. Diese Zurückhaltung wird auch von anderen Autoren vertreten (3,10,25). Subjektiv störende Blutungskomplikationen

können sehr oft mit einer kurzen Steroidstosstherapie gebessert werden (zum Beispiel 100 mg Prednison/die p.o. für drei Tage). Die Rolle der Splenektomie ist zur Zeit nicht restlos geklärt, immerhin muss sie aber bei Patienten mit ausgeprägter, threapierefraktärer Blutungsneigung in Betracht gezogen werden.

LITERATURVERZEICHNIS

1 Morris L., Distenfeld A., Amorosi E., Karpatkin S.: Autoimmune thrombocytopenic purpura in homosexual men. Ann. intern. Med. 1982; 96: 714 - 717.

2 Karpatkin S.: Autoimmune thrombocytopenic purpura. Blood 1980;56: 329 - 343.

3 Walsh Ch., Krigel R., Lennette E., Karpatkin S.: Thrombocytopenia in homosexual patients. Ann. intern. Med. 1985; 103: 542 - 545.

4 Laurence J., Brun - Vezinet F., Schutzer S. E., Rouzioux C., Klatzmann D., Barre - Sinoussi F., Chermann J. C., Montagnier L.: Lymphadenopathy - associated viral antibody in AIDS. New Engl. J. Med. 1984; 311: 1269 - 1273

5 Safai B., Sarngadharan M. G., Groopman J. E., Arnett K., Popovic M., Sliski A., Schupbach J., Gallo R. C.: Seroepidemiological studies of human T - lymphotropic retrovirus type III in acquired immunodeficiency syndrome. Lancet 1984/I: 1438 - 1440.

6 Savona St., Nardi M. A., Lennette E. T., Karpatkin S.: Thrombocytopenic purpura in narcotics addicts. Ann. intern. Med. 1985; 102: 737 - 741.

7 Adams W. H., Rufo R. A., Talarico L., Silverman St. L., Brauer M. J.: Thrombocytopenia and intravenous heroin use. Ann. intern. Med. 1978; 207: 207 - 211.

8 Ryan D. H.: Heroin and thrombocytopenia. Ann. intern. Med. 1979; 90: 852 - 853.

9 Centers for Disease Control (CDC): Classification system for human T - lymphotropic virus type III / lymphadenopathy associated virus infections. Morbid. Mortal. Wkly Rep. 1986; 35: 334 - 339.

10 Abrams D. I., Kiprow D. D., Goedert J. J., Sarngad haran M. G., Gallo R. C., Volberding P. A.: Antibo dies to human T - lymphotropic virus type III and development of the acquired immunodeficiency syndrome in homosexual men presenting with immune thrombocytopenia. Ann. intern. Med. 1986; 104: 47 - 50.

11 Namiki T. S., Boone D. C., Meyer P. R.: A compari son of bone marrow findings in patients with ac quired immuno-deficiency syndrome (AIDS) and AIDS related conditions. Hemat. Onc. 1987; 5: 99 - 106.

12 Walsh Ch. M., Nardi M. A., Karpatkin S.: On the me chanism of thrombocytopenic purpura in sexually active homosexual men. New Engl. J. Med. 1984; 311: 635 - 639.

13 Stricker R. B., Abrams D. I., Corash L., Shuman M. A.: Target platelet antigen in homosexual men with immune thrombo- cytopenia. New Engl. J. Med. 1985; 313: 1375 - 80.

14 Kelton J. G., Carter C. J., Rodger C., Bebenek G., Gauldie J., Sheridan D., Kassam Y. B., Kean W. F., Buchanan W. W., Rooney P. J., Bianchi F., Denburg J.: The relationship among platelet - associated IgG, platelet lifespan, and reticuloendothelial cell function. Blood 1984; 63: 1434 -1438

15 Bender B. S., Bohnsack J. F., Sourlis St. H., Frank M. M., Quinn Th. C.: Demonstration of defective C3 - receptor - mediated clearance by the reticulo endothelial system in patients with acquired immunodeficiency syndrome. J. Clin. Invest. 1987; 79: 715 - 720.

16 Holzmann R. S., Walsh Ch. M., Karpatkin S.: Risk for the acquired immunodeficiency syndrome among thrombocytopenic and nonthrombocytopenic homosexual men seropositive for the human immunodeficiency virus. Ann. intern. Med. 1987; 106: 383 - 386.

17 Rosenfelt F. P., Rosenbloom B. E., Weinstein I. M.: Thrombocytopenia in homosexual men. Ann. intern. Med. 1987; 106: 911 - 912

18 Abrams D. I., Feigal D. W., Levy J. A.: AIDS - re lated immune thrombocytopenia: HIV expression and progression to AIDS. Abstract TP.44; III Inter national Conference on acquired immunodefidiency syndrome (AIDS) June 1987; Washington

19 McVerry B. A.: Management of idiopathic thrombocy topenic purpura in adults. Brit. J. Haemat. 1985; 59: 203 - 208.

20 Eyster M. E., Whitehurst D.A., Catalano P. M., Mc Millan C. W., Goodnight S. H., Kasper C. K., Gill J. C., Aledort L. M., Hilgartner M. W., Levine P. H., Edson J. R., Hathaway W. E., Lusher J. M., Gill F. M., Poole W. K., Shapiro S. S.: Long - term fol low - up of hemophiliacs with lymphocytopenia or thrombocytopenia. Blood 1985; 66: 1317 - 1320

21 Eyster M. E., Gail M. H., Ballard J. O., Al-Mond hiry H., Goedert J. J.: Natural history of human immunodeficiency virus infections in hemophiliacs: effects of T - cell subsets, platelet counts, and age. Ann. intern. Med. 1987; 107: 1 - 6.

22 Shafer R. W., Offit K., Macris N. T., Horbar G. M., Ancona L., Hoffmann I. R.: Possible risk of steroid administration in patients at risk for AIDS. Lancet 1985/I: 934 - 935.

23 Oksenhendler E., Bierling P., Couderc L. J., Girard P. M., Seligmann M., Clauvel J. P.: Response to therapy in 50 patients with HIV - related thrombo cytopenic purpura. Abstract WP.228; III Internatio nal Conference on acquired immunodeficiency synd rome (AIDS) June 1987; Washington.

24 Barbui T., Cortelazzo S., Minetti B., Galli M., Buelli M.: Does splenectomy enhance risk of AIDS in HIV - positive patients with chronic thrombocyto penia? Lancet/II: 342 - 343

25 Rosenfelt F. P., Rosenbloom B. E., Weinstein I. M.: Immune thrombocytopenia in homosexual men. Ann. in tern. Med. 1986; 104: 583.

VERDANKUNG

Ich danke Herrn Dr. M. Täuber, auf dessen Initiative und unter dessen anregender Leitung diese Studie entstanden ist, sowie Herrn Prof. R. Lüthy und Herrn Prof. W. Siegenthaler für die grosszügige Unterstützung, die sie mir gewährten, und damit diese Arbeit ermöglichten.

In diesen Dank miteinschliessen möchte ich auch meine Kollegen, die Herren Dres. J. Brühwiler, F. Colla, M. Flepp, B. Meier, St. Rietiker und R. Schläpfer, für die Mitbetreuung der Patienten in unserer ambulanten Sprechstunde, Herrn Dr. B. Ledergerber für die Mithilfe bei den statistischen Auswertungen, Herrn Prof. Grob und seine Mitarbeiter für die Durchführung der HIV - Serologien, Herrn Prof. M. Anliker und Frau C. Schwarz für die Bestimmung der Lymphozytensubpopulationen, sowie die Laborantinnen des Hämatologischen Labors der Medizinischen Poliklinik für die wiederholten und wegen der manuellen Auszählung aufwendigen Bestimmungen der Thrombozytenwerte.

CURRICULUM VITAE

Geboren am 8. Januar 1953 in Luzern. Aufgewachsen und Besuch der Priamrschule in Lachen, Kanton Schwyz. Besuch des Gymnasiums Nuolen / SZ und Abschluss mit der Matura Typ B im Jahr 1973.
Im gleichen Jahr Aufnahme des Medizinstudiums an der Universität Zürich. Im Dezember 1979 Abschluss des Medizinstudiums nach erfolgreichem Bestehen des Staatseexamens in Zürich.
1980 - 1982 erste Assistentenstelle im Regionalen Anästhesiedienst des linken Zürichseeufers. 1982 - 1984 Assistent an der Medizinischen Klinik des Kantonsspital Luzern. 1984/85 fünf Monate Oberarzt an der Medizinischen Abteilung des Bezirksspital Zofingen. Seit Mitte November 1985 Assistent an der Medizinische Poliklinik, Infektionsabteilung, Universitätsspital Zürich.
1985 Heirat mit Barbara, geborene Stricker.